

Гипопитуитаризм у детей и подростков

М.В. ВОРОНЦОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Информация об авторах:

Воронцова Мария Владимировна – к.м.н., детский эндокринолог, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(985) 998-32-74; e-mail: maria.v.vorontsova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Рост – один из наиболее важных показателей здоровья ребенка. Данная статья посвящена гипопитуитаризму – эндокринному заболеванию с изолированным дефицитом гормона роста (соматотропный гормон) или множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза. Описывается этиология, генетические механизмы развития заболевания, приведена классификация. Подробно описана клиническая картина и ее варианты, диагностический поиск, а также приведены критерии направления к эндокринологу. Отдельная глава посвящена подробному обсуждению стимуляционных проб, критериев их назначения и выбора пробы, а также поднят вопрос о ретестировании. Приводится схема лечения гипопитуитаризма в соответствии с отечественным и зарубежными стандартами. Приведен перечень необходимых обследований в рамках наблюдения ребенка с гипопитуитаризмом.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, дефицит гормона роста, дети, диагностика, лечение

Для цитирования: Воронцова М.В. Гипопитуитаризм у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2019; 2: 250-258. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-250-258>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Hypopituitarism in children and adolescents

Mariya V. VORONTSOVA

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117036, Russia, Moscow, Dmitry Ulyanov St., 11

Author credentials:

Mariya V. Vorontsova – Cand.of Sci.(Med.), a pediatric endocrinologist, a researcher of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(985) 998-32-74; e-mail: maria.v.vorontsova@mail.ru

ABSTRACT

Growth is one of the most important indicators of child health. This article focuses on hypopituitarism, an endocrine disease with isolated growth hormone deficiency (somatotrophic hormone) or multiple deficiency of the pituitary tropic hormones. The authors describe the etiology, genetic mechanisms of the disease development and provide the classification. The clinical picture and its variants, the diagnostic search are described in detail, and the criteria of referral to the endocrinologist are given. A separate chapter is devoted to the detailed discussion of stimulation samples, criteria for samples selection and scheduling. The authors also raise an issue of retesting. The scheme of treatment of hypopituitarism in accordance with domestic and foreign standards is provided. A list of necessary examinations in the framework of observation of a child with hypopituitarism is given.

Keywords: hypopituitarism, growth hormone deficiency, children, diagnosis, treatment

For citing: Vorontsova M.V. Hypopituitarism in children and adolescents. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 2: 250-258. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-250-258>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Гипопитуитаризм – эндокринное заболевание, которое характеризуется сниженной или отсутствующей секрецией одного или более гормонов гипофиза. Нарушение секреции может ограничиваться гормоном роста (ГР, соматотропный гормон, СТГ), что является изолированной формой дефицита ГР (ДГР, соматотропная недостаточность) и встречается наиболее часто, но может распространяться и на другие тропные гормоны: тиреотропный гормон (ТТГ), адренокортикотропный гормон (АКТГ), фолликулостимулирующий/люте-

инизирующий гормоны (ФСГ и ЛГ) и пролактин (Прл), а также антидиуретический гормон. Кроме того, нередки случаи развития множественного дефицита гормонов гипофиза в течение нескольких лет после манифестации изолированной формы ДГР [7, 10].

Клиническая и молекулярно-генетическая диагностика ДГР считается на сегодняшний день хорошо отлаженной. Показано, что задержка роста, вызванная нарушением секреции ГР, является группой гетерогенных состояний, различающихся как этиологически, так и патогенети-

чески. Частота встречаемости варьирует от 1:4000 до 1:10000 новорожденных [22, 29, 35, 37, 40]. В России, по данным официальной медицинской статистики (сведения формы федерального статистического наблюдения № 12, далее Форма №12), общая заболеваемость при обращае-мости по соматотропной недостаточности составляет 14,38 на 100 тыс. (1:6811) детского населения [43]. Чаще всего случаи заболевания спорадические, однако есть и семейные варианты. Кроме того, показано, что от 5 до 30% детей с диагнозом «соматотропная недостаточность» имеют ближайших родственников с той или иной степе-нью отклонения в росте [29].

ЭТИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА ГИПОПИТУИТАРИЗМА

По этиологии гипопитуитаризм (ГП) делится на две основные группы: врожденные формы и приобретенный ГП. К врожденным формам ГП относятся наследственный ГП (изолированный дефицит гормона роста или множе-ственный дефицит гормонов аденогипофиза), идиопати-ческий дефицит СТГ-РГ (СТГ-рилизинг-гормон), а также врожденные дефекты развития гипоталамо-гипофизар-ной системы. Причиной приобретенного ГП могут высту-пать опухоли как гипоталамуса и гипофиза, так и других отделов мозга, а также травмы, перенесенные инфекци-онные заболевания, перенесенное лечение химиотерапией и др. (табл. 1). Таким образом, тщательный сбор анамнеза очень важен для постановки правильного диагноза.

Доли гипофиза имеют различное эмбриональное про-исхождение: передняя, средняя доли и ножка гипофиза имеют эктодермальное происхождение, в то время как задняя доля – нейрональное. В процессе эмбрионального развития и онтогенеза аденогипофиза и ножки гипофиза, дифференциации и пролиферации клеток аденогипофи-за участвуют несколько генов и кодируемых ими тран-скрипционных факторов. К таким генам относятся *POU1F1 (Pit1)*, *PROP1*, *HESX1*, *LHX3* и *LHX4*, *SOX3* и др. Наиболее часто встречаются мутации генов *POU1F1 (PIT1)*, *PROP1* [45].

Ген *POU1F1 (PIT1)*

Фактор транскрипции PIT-1 регулирует развитие гипофиза в периоде эмбрионального развития, а также экспрессию и функцию генов-мишеней в онтогенезе. PIT-1 экспрессируется в ядрах соматотрофов, лактотро-фов и тиреотрофов передней доли гипофиза. Таким обра-зом, генами-мишенями данного белка являются ген ГР (*GH*), ген пролактина (*PRL*), ген тиротропина (*TSH*), а также сам ген *POU1F1*. Впервые мутация в данном гене обнару-жена Tatsumi et al. (Tatsumi et al., 1992; 36) в 1992 г. Большинство мутаций, обнаруженных на сегодняшний день, имеют рецессивный характер наследования. Ввиду того, что PIT-1 действует на экспрессию нескольких генов, клиническая картина также включает дефект или отсут-ствие секреции нескольких гормонов: для ГР и пролакти-на характерен выраженный дефицит, в то время как дефицит тиреотропного гормона (ТТГ) имеет широкую вариабельность в клинической картине [16].

Ген *PROP1*

Ген *PROP1* (prophet of Pit1) кодирует одноименный белок, который так же, как и PIT-1, является фактором транскрипции. Дефект данного гена является наиболее часто встречающейся генетической причиной при гипопи-туитаризме. Мутация может находиться как в гомозигот-ном, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии (две разные мутации на разных аллелях). По типу мутации бывают различные: миссенс, сдвиг рамки считывания гена, делеции, вставки [27]. Клиническая картина варьиабельна даже в случае наличия одной и той же мутации у sibсов [13]. У людей наиболее часто встречается выпадение ГР, пролактина и ТТГ, а также гонадотропинов и адренокорти-котропного гормона (АКТГ), что ведет к вторичному гипого-надизму и гипокортицизму. Вместе с тем гипокортицизм чаще манифестируется в подростковом возрасте или позже, поэтому таких пациентов важно наблюдать всю жизнь. На МРТ возможна находка в виде увеличения раз-меров гипофиза с последующей инволюцией, возможно формирование синдрома «пустого турецкого седла» [26]. В данном случае важна дифференциальная диагностика с опухолевым процессом во избежание ненужного хирургиче-ского вмешательства. Таким образом, ребенок с увеличе-нием гипофиза на МРТ, дефицитом роста, пролактина и ТТГ является кандидатом для прохождения генетического анализа на мутацию гена *PROP1* [11, 14, 15].

● **Таблица 1.** Этиология гипопитуитаризма

● **Table 1.** Etiology of hypopituitarism

Врожденный гипопитуитаризм	Приобретенный гипопитуитаризм
Наследственный	Опухоли гипоталамуса и гипофиза: краниофарингиома, аденома гипофиза и др.
Изолированный дефицит гормона роста	
Мутации гена ГР (GH1): Тип IA (делеция гена СТГ): аутосомно-рецессивный Тип IB: аутосомно-рецессивный Тип II: аутосомно-доминантный Тип III: X-сцепленный рецессивный	Опухоли других отделов мозга: глиома зрительного нерва
	Травмы: черепно-мозговая травма, хирургическое повреждение ножки гипофиза
Мутации гена рецептора РГ-ГР	Инфекции: вирусный или бактериальный энцефалит и менингит, неспецифический гипопизит
Множественный дефицит гормонов аденогипофиза Мутации гена PIT1 Мутации гена PROP1	Супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия, синдром «пустого турецкого седла»
	Сосудистая патология: аневризмы сосудов гипофиза, инфаркт гипофиза
Идиопатический дефицит ГР-РГ	Облучение головы и области шеи: лейкемия, ретинобластома, другие опухоли головы и шеи, общее облучение всего тела (например, пересадка костного мозга)
Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы	Токсическое воздействие химиотерапии
	Инфильтративные болезни: гистиоцитоз, саркоидоз

Изолированный дефицит гормона роста

Изолированный дефицит гормона роста (иДГР) обусловлен мутациями в гене гормона роста *GH1*, чаще всего бывает спорадическим. Вместе с тем, по разным подсчетам, от 3 до 30% случаев могут считаться наследственными, т. к. больной ребенок имеет родственника первой линии родства с нарушением роста, пусть и не столь выраженным [9]. Выявлены четыре основные семейные формы дефицита гормона роста с различными механизмами наследования: изолированный иДГР типа IA и типа IB имеют аутосомно-рецессивную форму наследования, иДГР типа II наследуется аутосомно доминантно, иДГР типа III имеет X-сцепленную форму наследования.

Изолированный ДГР типа IA впервые описан Ruth Illig в 1970 г. [19], под наблюдением которой были три ребенка с выраженным отставанием соматического развития. Дети с данной формой иДГР иногда имеют дефицит роста уже при рождении, а также подвержены эпизодам гипогликемии в грудничковом периоде жизни. Как правило, явные симптомы отставания физического развития явно выражены уже в возрасте шести месяцев. Кроме того, несмотря на хороший первоначальный ответ на терапию рГР, темпы роста могут прогрессивно снижаться в силу выработки антител к экзогенному ГР [30]. Генетической основой данного типа иДГР чаще выступают делеции частей гена разного размера (самая частая размером 6,7 пн встречается в 70–80% случаев), характер наследования аутосомно-рецессивный.

Фенотип и генотип иДГР типа IB более вариабельны, наследование аутосомно-рецессивное. Отставание в росте значительное, однако может проявиться позже, в детском возрасте [27], выражено отставание костного возраста. Иногда можно наблюдать гипоплазию гипофиза на МРТ, но чаще явной связи между органическими нарушениями и эндокринными проявлениями продемонстрировать не удается. Ответ на стимуляционные тесты низкий, концентрация ИФР-1 крови также низкая. Ответ на лечение препаратами рГР, как правило, хороший, выработка антител скорее нехарактерна.

КРИТЕРИИ НАПРАВЛЕНИЯ К СПЕЦИАЛИСТУ

Согласно данным голландского исследования, нацеленного на определение рекомендаций, основанных на методах доказательной медицины, были сделаны заключения, что наилучшим критерием выявления патологической низкорослости является разница между SDS роста ребенка на момент обследования и SDS его целевого роста [18, 39]. Для препубертатных детей старше 3 лет следующие критерии имели достаточную специфичность (98,1–98,5%) и чувствительность (77–86%):

1. SDS роста менее -2,5.
2. SDS роста менее -2,0 + [(разница между SDS роста и SDS целевого роста более 2 SD) или (отклонение от собственной кривой роста более чем 1 SD)].

Для детей младше 3 лет (возрастная группа 0–3 года) наиболее специфичным и чувствительным критерием

является только сам рост (длина тела и SDS длины тела) и ИМТ ребенка (SDS ИМТ) [28].

Наименее точные критерии имеются у возрастной группы 10 лет и старше. Наиболее принятым критерием является SDS роста ниже отметки -2,5.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГИПОПИТУИТАРИЗМА

Основной клинической характеристикой гипопитуитаризма (ГП), в частности изолированной соматотропной недостаточности, является задержка физического развития, которая часто заметна с раннего возраста, а именно рост определяется ниже 3-го перцентиля или менее 2,0 SDS. SDS (standard deviation score) – коэффициент стандартного отклонения – это интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола. SDS показывает, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением. Расчет SDS производится по формуле: $SDS_{\text{роста}} = \frac{(x - X)}{SD}$, где x – рост ребенка, X – средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD – стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола. SDS = -2 соответствует 3-му перцентилю, SDS = 0 соответствует 50-му перцентилю, SDS = +2 соответствует 97-му перцентилю.

Отставание в росте может проявляться у ребенка как с раннего возраста (3–4 года) при врожденных формах ГП, так и в более позднем возрасте (5–7 лет или позже) при приобретенных формах или более мягких формах (например, изолированный СТГ-дефицит). Для понимания генетически детерминированного роста ребенка и оценки степени отставания в росте относительно генетической программы следует оценивать целевой рост (ЦР):

$$ЦР_{\text{мальчики}} = \frac{\text{Рост отца} + \text{Рост матери} + 13 \text{ см}}{2} \pm 7 \text{ см}$$

$$ЦР_{\text{девочки}} = \frac{\text{Рост отца} + \text{Рост матери} - 13 \text{ см}}{2} \pm 7 \text{ см}$$

Чрезвычайно важным показателем физического развития ребенка является скорость роста, оценка которой позволяет выявить отклонение от кривой роста на ранних сроках заболевания или при не столь значительном отставании в росте. Для оценки скорости роста необходимо располагать данными как минимум двух точных измерений, а для минимизации погрешностей расчетов предпочтительнее, чтобы интервал между измерениями был не менее 6 месяцев.

Скорость роста рассчитывается по формуле:

$$\text{Скорость роста (см/год)} = \frac{\text{Рост 2} - \text{Рост 1}}{XB2 - XB1}$$

где XB – хронологический возраст.

Так же как и в случае показателей роста, предпочтительно дополнять показатели скорости роста пересчетом на SDS роста, т. к. данный показатель рассматривается в

возрастном аспекте. Кроме того, скорость роста и SDS скорости роста наиболее информативны у детей допубертатного возраста, в то время как у детей старше 10–11 лет оценка этих показателей может быть сопряжена со значительными погрешностями в связи с быстроменяющейся динамикой скорости роста и различными сроками вступления в пубертат [2].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОПОРЦИОНАЛЬНОСТИ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ

В отличие от ряда синдромальных форм задержки роста или низкорослости вследствие нарушения развития скелетной системы, при гипопитуитаризме пропорции тела ребенка не нарушаются – задержка роста имеет равномерный характер. Для определения пропорциональности телосложения проводят измерения роста ребенка сидя (за вычетом высоты стула) и далее высчитывают соотношение верхнего сегмента к нижнему. Норма значений данного коэффициента представлена в *таблице 2*.

Пропорциональность телосложения может также подтвердить размах рук, который должен быть по значению приближен к значению роста.

ДРУГИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОПИТУИТАРИЗМА

Кроме нарушения показателей физического развития, есть ряд проявлений, характерных для ГП. К ним относятся:

- Ранние постнатальные симптомы: гипогликемия натощак – важный симптом при гипопитуитаризме, причем часто критического уровня (менее 3 ммоль/л) и чаще у пациентов младшего возраста. Также возможны длительная желтуха и неонатальный холестаз.
- Характерный внешний вид: мелкие черты лица с крупным нависающим лбом по причине задержки развития костей лицевого черепа при удовлетворительном развитии костей мозгового черепа. Могут встречаться запавшая переносица, глазные орбиты малых размеров, микрогна-

тия, придавая пациенту вид херувима («кукольное лицо»).

- Отставание костного созревания, в связи с чем требуется рентгенография кистей рук для определения костного возраста. Также имеется позднее закрытие большого родничка, позднее прорезывание зубов и поздняя их смена, реже – недоразвитие эмали, неправильный рост зубов и нередко наблюдается множественный кариес.

- Истонченная кожа, тонкие и ломкие волосы и ногти, которые медленно растут.

- Высоковероятна задержка полового развития, а также микропенис у мальчиков.

При этом важно понимать, что клиническая картина чрезвычайно вариабельна и может отличаться даже при одинаковом генотипе у сибсов.

ДЕФИЦИТ ДРУГИХ ТРОПНЫХ ГОРМОНОВ, КРОМЕ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА (СТГ)

По данным анализа базы Genesis, в течение 4,5 лет после постановки диагноза изолированного ДГР существует 20%-ная вероятность развития у ребенка дефицита других тропных гормонов гипофиза [7, 10]. В связи с этим, а также следуя федеральным клиническим рекомендациям, ребенку с ГП следует проводить регулярные исследования гормонов (один раз в 12 месяцев или при появлении клинических признаков гормональной недостаточности): свободный тироксин (Т4св.) и кортизол на протяжении всего периода наблюдения.

Половые гормоны (ЛГ, ФСГ, тестостерон у мальчиков и эстрадиол у девочек) следует наблюдать по достижении ребенком пубертатного возраста, особенно при клинических признаках задержки полового развития. Напомним, что у девочек первым признаком пубертата является телархе с появлением менархе в течение последующих двух лет, у мальчиков – увеличение объема тестикул. Задержкой полового развития, или гипогонадизмом, называют состояние, при котором вторичные половые признаки у девочек отсутствуют к 13 годам (соответственно, отсутствие менархе к 15 годам), у мальчиков – к 14

● **Таблица 2.** Коэффициент пропорциональности телосложения/средний коэффициент «верхний/нижний сегмент» (Kaplan S., 1989)

● **Table 2.** Body proportionality ratio Average upper / lower segment ratio (Kaplan S., 1989)

Возраст	Мальчики	Девочки	Возраст	Мальчики	Девочки
0,5–1,4	1,81	1,86	9,5–10,4	1,12	1,11
1,5–2,4	1,61	1,80	10,5–11,4	1,10	1,08
2,5–3,4	1,47	1,44	11,5–12,4	1,07	1,07
3,5–4,4	1,36	1,36	12,5–13,4	1,06	1,07
4,5–5,4	1,30	1,29	13,5–14,4	1,04	1,09
5,5–6,4	1,25	1,24	14,5–15,4	1,05	1,10
6,5–7,4	1,20	1,21	15,5–16,4	1,07	1,12
7,5–8,4	1,16	1,16	16,5–17,4	1,08	1,12
8,5–9,4	1,13	1,14	17,5–18,4	1,09	1,12

годам [2]. В случае клинических признаков гипогонадизма в совокупности с низким уровнем половых гормонов крови рекомендуется провести пробу с ЛГ-рилизинг-гормоном (бусерелин), что позволит установить диагноз «вторичный гипогонадизм». Важно отметить, что проведенные пробы ранее указанного возраста нецелесообразно.

Несмотря на то что дефицит пролактина характерен при мутациях *PIT1* и *PROP1*, клинических проявлений у детей и подростков он не имеет и лечение не проводится.

В случае оперативного вмешательства в анамнезе ребенка возможен дефицит антидиуретического гормона и развитие несахарного диабета. Клиническими признаками являются полиурия (суточный диурез более 2 л/сут) и полидипсия, но могут появляться и никтурия, и энурез. Из лабораторных данных выявляется сниженная осмолярность мочи (менее 300 мОсм/кг), низкий удельный вес мочи (менее 1005), а также возможен повышенный уровень натрия крови. Подробности диагностики и ведения ребенка с несахарным диабетом смотрите в федеральных клинических рекомендациях по несахарному диабету [2].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

При проведении лабораторной диагностики необходимо исключить вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм и дефицит антидиуретического гормона. Определение половых гормонов необходимо в пубертатном возрасте, особенно при отсутствии вторичных половых признаков для исключения вторичного гипогонадизма.

Определение инсулиноподобного фактора 1 (ИФР-1, соматомедин С) является важным этапом на пути диагностики гипопитуитаризма. Основные свои функции ГР реализует опосредованно через ИФР-1, концентрация в крови которого более стабильна и в меньшей степени колеблется в течение суток, что делает его определение информативным для диагностики гипопитуитаризма. Вместе с тем нормальный уровень ИФР-1 крови не обязательно исключает диагноз. Кроме того, уровень ИФР-1 зависит от ряда факторов, включая наличие хронических заболеваний печени и почек.

Не теряет своей актуальности рентгенография кистей и лучезапястных суставов для определения костного возраста (КВ) ребенка, т. к. это исследование помогает определить потенциал роста ребенка, его целевой рост и сузить спектр дифференцируемых заболеваний [31, 41]. Так, отсутствие отставания КВ в допубертатном возрасте исключает наличие дефицита гормона роста. В то же время, если ребенок уже находится в пубертатном возрасте, даже при наличии парциального СТГ-дефицита велика вероятность, что КВ будет находиться в диапазоне нормальных значений [24, 41]. Определение КВ проводится с помощью радиологического атласа по методу Greulich-Pyle или по методу Tanner-Whitehouse (ТW2). Значительным считается отставание КВ на 2 года и более от паспортного.

По данным федеральных клинических рекомендаций, МРТ (КТ) головного мозга с прицельной визуализацией

гипоталамо-гипофизарной области должна быть проведена любому ребенку с подозрением на соматотропную недостаточность для выявления объемного процесса или врожденных аномалий развития головного мозга. Кроме того, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга показана в случаях, когда необходимо наблюдать за состоянием тканей после удаления объемных образований (опухоли sella-области или опухоли головного мозга, отдаленные от sella-области) [1, 2, 38]. По данным литературы, это 7% случаев, что основывается на частоте встречаемости приобретенных форм дефицита ГР вследствие осложнений лечения опухолей мозга по данным международной базы KIGS [17]. Для более подробной информации касательно аномалий строения гипофизарно-селлярной области рекомендуется обратиться к федеральным клиническим рекомендациям [2].

Исследование кариотипа и молекулярно-генетическое исследование

У всех девочек с отставанием роста $-2,0$ SDS и менее должен быть исследован кариотип вне зависимости от возраста, наличия или отсутствия клинической картины синдрома Шерешевского – Тернера [1, 2].

Методами молекулярно-генетической диагностики проводится исследование генов, ассоциированных с формированием гипоталамо-гипофизарной системы, развитием передней доли гипофиза, а также генов, регулирующих синтез и секрецию гормона роста (подробное описание генов смотри выше). Вместе с тем отсутствие мутации не исключает диагноза.

СТГ-стимуляционная проба

СТГ-стимуляционные пробы имеют ключевое значение в диагностике СТГ-дефицита. Данные пробы основаны на способности ряда фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ аденогипофизом. Для подтверждения диагноза гипопитуитаризма требуется проведение не менее двух стимуляционных проб. Если на первой пробе получен отрицательный результат (т. е. дефицит гормона роста не подтверждается), то вторую пробу проводить не следует. До проведения любой пробы следует убедиться, что у ребенка достигнута компенсация гипотиреоза (при его наличии).

В каких случаях следует проводить стимуляционные пробы? Пробы проводятся после комплексного обследования ребенка и исключения всех других возможных причин низкорослости. Должны присутствовать четкие индикаторы наличия дефицита гормона роста: низкие значения ИФР-1 (SDS ИФР-1 -2 или ниже) в совокупности с клинической картиной дефицита гормона роста (SDS роста -2 и более, значительное отставание костного возраста от паспортного, характерная внешность и др.).

На сегодняшний день во врачебной практике по всему миру насчитывается около 30 разных стимуляционных проб [20]. Желательно выбирать ту пробу, которая имеет наилучшую воспроизводимость, обладает наиболее выраженным стимуляционным эффектом и имеет наименьшее количество побочных эффектов. К сожалению, любая

проба имеет свои побочные эффекты, которые могут существенно навредить здоровью ребенка [34]. Таким образом, выбор конкретной пробы – решение лечащего врача. В условиях одной клиники целесообразно определить две пробы, которыми врач и медицинская сестра будут пользоваться на постоянной основе. Это позволяет накопить достаточный опыт в проведении пробы для максимального снижения рисков для ребенка [41].

В России наиболее распространены проба с клофелином (клонидином), проба с инсулином, проба с глюкагоном и проба с L-ДОПА. Для детей допубертатного периода в виде первого этапа рекомендуется проведение пробы с клофелином и с глюкагоном. При получении отрицательных результатов (т. е. выброс ГР в пределах нормы) проведение второй пробы не требуется. В случае если выброс ГР низкий, требуется проведение стимуляционной пробы с инсулином или L-ДОПА. У детей пубертатного возраста (наличие вторичных половых признаков, костный возраст 12–13 лет) рекомендуется в виде первого этапа прибегать к пробе с инсулином. При низком выбросе ГР проводится вторая проба с клофелином. Пробу с инсулином редко проводят детям младше 5 лет.

Обязательно следует проводить две разные пробы. Проведение двух одинаковых проб у одного ребенка не соответствует международным или российским стандартам.

Важно понимать, что другие методы оценки физиологической секреции гормона роста ребенка (базальный уровень СТГ, спонтанная секреция СТГ, исследование экскреции СТГ в моче, исследование секреции СТГ при физической нагрузке) не являются диагностическим критерием СТГ-недостаточности и не могут быть использованы для подтверждения или опровержения диагноза.

В ряде случаев возможно проведение только одной пробы с положительным эффектом, т. к. совокупность результатов пробы и других результатов обследования не вызывает сомнения в диагнозе. К таким случаям относятся:

- множественный дефицит гормонов аденогипофиза (наличие у пациента подтвержденного лабораторно вторичного гипотиреоза, вторичного гипокортицизма);
- триада при МРТ-исследовании головного мозга: гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза;
- облучение пациента в анамнезе;
- наличие у пациента мутации генов, ассоциированных с развитием дефицита гормона роста (*GH 1, GHRH-R, HESX1; LHX3; PROP1; POU1F1 [Pit-1]*)

При наличии одного из вышеперечисленных признаков в совокупности с характерными клиническими признаками (дефицит роста, сниженные темпы роста, отставание костного возраста, низкий ИФР-1) и одной стимуляционной пробы, подтверждающей дефицит гормона роста, диагноз «гипопитуитаризм» можно считать подтвержденным, а проведение второй стимуляционной пробы нецелесообразно.

Следует все же помнить, что специфичность, чувствительность и воспроизводимость всех проб чрезвычайно переменчивы и зависят от многих факторов: квалификации персонала, возраста ребенка и его пубертатного

статуса [21, 42]. Достаточно часты случаи ложнонизких результатов, о чем свидетельствует большое количество случаев неподтвержденного диагноза при ретестировании [23]. Причины, которые могут приводить к ложноположительным результатам, следующие:

- некомпенсированный гипотиреоз (первичный или вторичный);
- неблагоприятное психосоциальное состояние ребенка (неудовлетворительное питание, сложные отношения в семье);
- ожирение;
- задержки полового развития в препубертатном периоде;
- сопутствующая терапия глюкокортикоидами, психотропными средствами.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБЫ

Какое значение СТГ крови считать границей между положительным и отрицательным результатом пробы? На данный момент в большинстве стран мира, в т. ч. в России, принято считать, что выброс гормона роста на фоне стимуляции клофелином или инсулином менее 10 нг/мл (20 мЕд/л) является показателем наличия дефицита гормона роста.

Следует помнить о некоторых деталях данного соглашения. Во-первых, каждая проба имеет свои стандарты, по которым врачу следует судить о наличии или отсутствии дефицита ГР. Во-вторых, для корректной интерпретации результатов следует убедиться в правильности калибровки лабораторного оборудования: при использовании поликлональных антител к ГР калибровка к международному стандарту должна быть 80/505; при использовании калибровки 98/547 граница нормы снижается до 6,7 нг/мл. В-третьих, следует принимать во внимание мировую тенденцию к снижению границы «нормы». Так, Binder et al. предлагают отметки 6,6 нг/мл или 7,3 нг/мл при использовании пробы с аргинином [5, 6]. Кроме того, учитывая стимуляционный эффект половых стероидов на секрецию ГР, для детей в переходном возрасте (от 14–15 лет) предложена цифра 5 нг/мл [32]. В федеральных клинических рекомендациях предложено следующее прочтение результатов: максимальная концентрация СТГ на стимуляцию менее 10,0 нг/мл означает наличие дефицита СТГ. При этом максимальный выброс СТГ на двух пробах до 7,0 нг/мл указывает на тотальный дефицит СТГ, а максимальный выброс СТГ на двух пробах от 7,0 до 10,0 нг/мл свидетельствует в пользу парциального дефицита СТГ.

ПРАЙМИНГ

Концепция прайминга основана на понимании того, что половые гормоны влияют на секрецию ГР. Поскольку секреция ГР во время полового созревания максимальна, было бы уместно имитировать пубертатный гормональный фон у ребенка, не вступившего еще в фазу полового созревания. Это теоретически должно снизить вероятность ложноположительных результатов.

Мнения специалистов в данном вопросе резко расходятся, а еще более разнообразна реальная практика в лечебных учреждениях. Так, в США распространено мнение о том, что праймингу следует подвергать даже детей дошкольного возраста, в ряде стран Европы прайминг проводится всем девочкам с 8 лет и всем мальчикам с 9 лет. В отечественной практике прайминг применяется преимущественно у детей пубертатного возраста, но не имеющих вторичных половых признаков. Ситуацию осложняет отсутствие четких протоколов и сравнительных схем. Неясным остается и выбор препаратов, особенно для мальчиков, т. к. все протоколы опираются на генерацию высокого уровня эстрогенов, что требует применения у мальчиков ароматизируемых андрогенов для обеспечения их последующего превращения в эстрогены в организме ребенка [41].

РЕТЕСТИРОВАНИЕ

Всем пациентам с изолированной формой дефицита ГР, проходившим лечение гормоном роста и достигшим социально приемлемого роста, в позднем пубертатном или постпубертатном возрасте следует пройти ретестирование. Таким образом, цель ретестирования – подтверждение или исключение диагноза соматотропной недостаточности для решения вопроса о завершении или продолжении терапии препаратами ГР.

Диагностическим критерием сохраняющегося дефицита ГР является концентрация СТГ крови 5,0 нг/мл и менее. В этом случае лечение рГР может быть продолжено в метаболической дозе 0,0033–0,005 мг/кг/сут [2].

Важно знать, что пациенты с:

- множественным дефицитом гормонов аденогипофиза,
- наличием приобретенных гипоталамо-гипофизарных повреждений вследствие операций и/или облучения гипоталамо-гипофизарной области,
- наличием триады специфических признаков при МРТ головного мозга,
- наличием подтвержденной мутации гена гормона роста или гена рецептора гормона роста (*GH 1*, *GHRH-R*)

не нуждаются в ретестировании и могут продолжать лечение препаратами рГР в метаболической дозе. Продолжение терапии для пациентов с дефицитом ГР необходимо для поддержания ряда метаболических процессов в организме, т. к. спектр анаболических эффектов ГР достаточно широк. Таким образом, терапия рГР взрослым пациентам помогает поддерживать нормальную плотность костной ткани, снижает риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, поддерживает нормальный состав тела, поднимает жизненный тонус, что в совокупности может существенно повысить качество жизни пациента [4, 8].

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОПИТУИТАРИЗМА

Патогенетическим лечением при дефиците гормона роста являются препараты рекомбинантного гормона роста (рГР). Важно понимать, что чем раньше начато лече-

ние, тем более благоприятным является прогноз. В 2015 г. средний возраст включения детей с гипопитуитаризмом в программу «Семь высокотратных нозологий» составил 8,96 лет [44], что является несколько выше желаемой отметки и оставляет место для оптимизации диагностики данного заболевания.

Для детей с приобретенным гипопитуитаризмом вследствие оперативного удаления опухоли или радиотерапии назначение рГР возможно при документированном отсутствии рецидива в течение 6–12 месяцев до начала терапии.

Для пациентов с множественным дефицитом гормонов гипофиза, естественно, требуется соответствующая заместительная терапия. Важно помнить, что даже при изолированном дефиците ГР сохраняется вероятность развития дефицитов других гормонов гипофиза. Это определяет важность мониторинга тиреотропной, кортикотропной и гонадотропной осей, а также водно-солевого баланса на протяжении всего периода лечения (подробнее о заместительной терапии вторичных дефицитов смотрите в федеральных клинических рекомендациях) [2].

Главными целями терапии являются нормализация темпов роста и нивелирование или смягчение дефицита роста, достижение социально приемлемого или генетически прогнозируемого роста. При этом в первые месяцы (или первый год) лечения характерно резкое повышение скорости роста выше среднего с последующей нормализацией показателя до нормальных значений для пола и возраста. Не менее важны и другие цели терапии, к которым относится, например, нормализация состава тела, нормализация или поддержание плотности кости и улучшение социальной адаптации пациента (в случаях, когда это актуально).

Назначение препарата противопоказано при активных злокачественных новообразованиях, наличии активно растущей интракраниальной опухоли. При закрытых зонах роста назначение препарата нецелесообразно, кроме тех случаев, когда у пациента наблюдается тотальный дефицит гормона роста и ему показана терапия в метаболической дозе (смотри главу «Ретестирование»).

Стандартная детская (или ростовая) доза препарата рГР для лечения дефицита гормона роста составляет 0,033 мг/кг/сут. Вместе с тем в Европе, впрочем, как и в России, все чаще врачи прибегают к меньшим дозам, особенно у маленьких детей в начале терапии (от 0,023 мг/кг/сут) с последующим титрованием дозы [33]. Для детей, которые не достигли желаемого роста до начала пубертата, существует риск не достичь желаемого конечного роста. В таких случаях возможно увеличение дозы рГР на время пубертата до 0,05 мг/кг/сут. Вместе с тем следует взвешивать риски возникновения или ухудшения побочных эффектов терапии, а также увеличение ее стоимости [25].

Существует два основных подхода к мониторингу терапии. Первый заключается в наблюдении за изменением антропометрических показателей пациента, чаще с фиксированной стандартной дозой, вне зависимости от уровня ИФР-1 крови. При второй тактике врач опирается в большей степени на показатели ИФР-1 крови. В этом

случае следует избегать повышения значений ИФР-1 более чем +2 SDS. Оба подхода правомерны и используются по всему миру [12].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ рГР

Препараты рГР применяются во врачебной практике с 1985 г. На сегодняшний день терапия рГР считается безопасной для детей и взрослых, в т. ч. с точки зрения воздействия на потенциальные опухолевые процессы [3]. К наиболее часто встречающимся побочным эффектам относятся головные боли, отеки, доброкачественная внутричерепная гипертензия, повышенное внутриглазное давление, артралгии и пубертатная гинекомастия. Внимательное наблюдение требуется тем детям, которые в начале терапии имеют признаки сколиоза позвоночника, т. к. есть вероятность его ухудшения. Также более пристальное внимание с точки зрения состояния метаболизма глюкозы требуется детям, получающим более высокие дозы рГР.

Как правило, перечисленные осложнения имеют транзиторный характер. В случае если побочные эффекты терапии выражены значительно, допускается снижение дозы препарата в половину или отмена лечения рГР на непродолжительное время (в среднем две недели) с последующим возобновлением терапии [2].

МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ ГИПОПИТУИТАРИЗМА

Наблюдение за пациентом на терапии рГР должно осуществляться врачом каждые 3–6 месяцев. Прежде всего необходимо оценивать антропометрические показатели: рост и SDS роста, скорость роста (при возможности SDS скорости роста), а также прибавку в росте за время лечения, выраженную в абсолютных единицах и в SDS (Δ SDS роста).

Для оценки комплаентности пациента, которая нередко бывает довольно низка, обязательным является исследование ИФР-1. Как уже говорилось выше, для многих врачей ИФР-1 является показателем безопасности терапии. В таком случае значение ИФР-1 не должно превышать отметки +2 SDS для соответствующего возраста и пола.

Необходимо также выяснить у пациента или родителей/опекунов, нет ли жалоб на побочные эффекты. При необходимости возможно снижение дозы ГР в половину или полная отмена препарата на короткий отрезок времени (в среднем две недели) с последующим обновлением терапии.

Как неоднократно упоминалось выше, всем детям с множественным или парциальным гипопитуитаризмом показан регулярный мониторинг гормонов щитовидной железы (Т4 свободный) и надпочечников (кортизол), даже в отсутствие явных клинических признаков, т. к. возможна весьма стертая клиническая картина. При достижении пубертатного возраста, при отсутствии вторичных половых признаков, необходимо определение базальных и стимулированных значений половых гормонов для исключения вторичного гипогонадизма.

В биохимический анализ крови должны входить глюкоза крови и липидный состав крови. У полных детей также целесообразно контролировать уровень инсулина. Жалобы пациента на полидипсию и полиурию должны натолкнуть врача на мысль о контроле водно-солевого баланса в связи с потенциальным развитием несахарного диабета.

Рентгенография кистей и л/з суставов необходима 1 раз в 12 месяцев для отслеживания созревания костей. МРТ головного мозга показана детям с опухолями в анамнезе. Кроме того, такие дети должны наблюдаться, в т. ч. у нейрохирурга.



Получили/Received 28.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3993.
2. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями: М.: Практика, 2014. 442 с. [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases: Moscow: Praktika, 2014. 442 p] (InRuss).
3. Allen D.B., Bacheljauw P., Bidlingmaier M., Biller B.M., Boguszewski M., Burman P., Butler G., Chihara K., Christiansen J., Cianfarani S., Clayton P., Clemmons D., Cohen P., Darendeliler F., Deal C., Dunger D., Erfurth E.M., Fuqua J.S., Grimberg A., Haymond M., Higham C., Ho K., Hoffman A.R., Hokken-Koelega A., Johannsson G., Juul A., Kopchick J., Lee P., Pollak M., Radovick S., Robison L., Rosenfeld R., Ross R.J., Savendahl L., Saenger P., Toft Sorensen H., Stochholm K., Strasburger C., Swerdlow A., Thorner M. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;174(2):P1-9.
4. Appelman-Dijkstra N.M., Claessen K.M., Roelfsema F., Pereira A.M., Biermasz N.R. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(1):R1-14.
5. Binder G. Growth hormone deficiency: new approaches to the diagnosis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;9(Suppl 1):535-537.
6. Binder G., Huller E., Blumenstock G., Schweizer R. Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21(4):212-218.
7. Blum W.F., Deal C., Zimmermann A.G., Shavrikova E.P., Child C.J., Quigley C.A., Drop S.L., Cutler G.B., Jr., Rosenfeld R.G. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1):13-21.
8. Bouillon R., Koledova E., Bezlepikina O., Nijs J., Shavrikhova E., Nagaeva E., Chikulaeva O., Peterkova V., Dedov I., Bakulin A., Oganov V., Attanasio A. F. Bone status and fracture prevalence in Russian adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4993-4998.
9. Cacciari E., Zucchini S., Carla G., Pirazzoli P., Cicognani A., Mandini M., Busacca M., Trevisan C. Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypothalamo-pituitary area: a study with magnetic resonance. *Arch Dis Child.* 1990;65(11):1199-1202.
10. Child C.J., Blum W.F., Deal C., Zimmermann A.G., Quigley C.A., Drop S.L., Cutler G.B., Jr., Rosenfeld R.G. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with isolated growth hormone deficiency due to organic causes. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):669-679.
11. Cogan J.D., Wu W., Phillips J.A., 3rd, Arnhold I.J., Agapito A., Fofanova O.V., Osorio M.G., Bircan I., Moreno A., Mendonca B.B. The PROP1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3346-3349.
12. Cohen P., Weng W., Rogol A.D., Rosenfeld R.G., Kappelgaard A.M., Germak J. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(1):71-76.

13. Fluck C., Deladoey J., Rutishauser K., Eble A., Marti U., Wu W., Mullis P.E. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of Arg ->Cys at codon 120 (R120C). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3727-3734.
14. Fofanova O., Takamura N., Kinoshita E., Parks J.S., Brown M.R., Peterkova V.A., Evgrafov O.V., Goncharov N.P., Bulatov A.A., Dedov I.I., Yamashita S. Compound heterozygous deletion of the PROP-1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2601-2604.
15. Fofanova O.V., Takamura N., Kinoshita E., Parks J.S., Brown M.R., Peterkova V.A., Evgrafov O.V., Goncharov N.P., Bulatov A.A., Dedov I.I., Yamashita S. A mutational hot spot in the Prop-1 gene in Russian children with combined pituitary hormone deficiency. *Pituitary.* 1998;1(1):45-49.
16. Fofanova O.V., Takamura N., Kinoshita E., Yoshimoto M., Tsuji Y., Peterkova V.A., Evgrafov O.V., Dedov I.I., Goncharov N.P., Yamashita S. Rarity of PIT1 involvement in children from Russia with combined pituitary hormone deficiency. *Am J Med Genet.* 1998;77(5):360-365.
17. Geffner M., Lundberg M., Koltowska-Haggstrom M., Abs R., Verhelst J., Erfurth E.M., Kendall-Taylor P., Price D.A., Jonsson P., Bakker B. Changes in height, weight, and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5435-5440.
18. Grote F.K., van Dommelen P., Oostdijk W., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Verkerk P.H., Wit J.M., van Buuren S. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child.* 2008;93(3):212-217.
19. Illig R. Growth hormone antibodies in patients treated with different preparations of human growth hormone (HGH). *J Clin Endocrinol Metab.* 1970;31(6):679-688.
20. Juul A., Bernasconi S., Clayton P.E., Kiess W., DeMuinck-Keizer Schrama S. European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2002;58(5):233-241.
21. Lee H.S., Hwang J.S. Influence of body mass index on growth hormone responses to classic provocative tests in children with short stature. *Neuroendocrinology.* 2011;93(4):259-264.
22. Lindsay R., Feldkamp M., Harris D., Robertson J., Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125(1):29-35.
23. Loche S., Bizzarri C., Maghnie M., Faedda A., Ziaila C., Autelli M., Casini M.R., Cappa M. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 2002;140(4):445-449.
24. Mankin H.J., Jupiter J., Trahan C.A. Hand and foot abnormalities associated with genetic diseases. *Hand (N Y).* 2011;6(1):18-26.
25. Mauras N., Attie K.M., Reiter E.O., Saenger P., Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3653-3660.
26. Mendonca B.B., Osorio M.G., Latronico A.C., Estefan V., Lo L.S., Arnhold J.J. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301,G302 in the PROP1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):942-945.
27. Mullis P.E. Genetics of isolated growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(2):52-62.
28. Oostdijk W., Grote F.K., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Wit J.M. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res.* 2009;72(4):206-217.
29. Pfaffle R., Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):43-60.
30. Phillips J.A., 3rd, Hjelle B.L., Seeburg P.H., Zachmann M. Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(10):6372-6375.
31. Ranke M.B. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res.* 1996;45(Suppl 2):64-66.
32. Ranke M.B., Wallaschofski H. [Considerations of growth hormone treatment during the transition from adolescence to adulthood]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134(21):1117-1120.
33. Richmond E., Rogol A.D. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):749-755.
34. Shah A., Stanhope R., Matthew D. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ.* 1992;304(6820):173-174.
35. Sizonenko P.C., Clayton P.E., Cohen P., Hintz R.L., Tanaka T., Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2001;11(3):137-165.
36. Tatsumi K., Miyai K., Notomi T., Kaibe K., Amino N., Mizuno Y., Kohno H. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT1 gene. *Nat Genet.* 1992;1(1): 56-58.
37. Thomas M., Massa G., Craen M., de Zegher F., Bourguignon J.P., Heinrichs C., De Schepper J., Du Caju M., Thiry-Counson G., Maes M. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):67-72.
38. Tiulpakov A.N., Mazerkina N.A., Brook C.G., Hindmarsh P.C., Peterkova V.A., Gorelyshev S.K. Growth in children with craniopharyngioma following surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(6):733-738.
39. van Buuren S., van Dommelen P., Zandwijken G.R., Grote F.K., Wit J.M., Verkerk P.H. Towards evidence based referral criteria for growth monitoring. *Arch Dis Child.* 2004;89(4):336-341.
40. Vimpani G.V., Vimpani A.F., Lidgard G.P., Cameron E.H., Farquhar J.W. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J.* 1977;2(6084):427-430.
41. Wit J.M., Clayton P.E., Rogol A.D., Savage M.O., Saenger P.H., Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(2):89-110.
42. Zadik Z., Chalew S.A., Gilula Z., Kowarski A.A. Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(5):1127-1130.
43. Воронцова М.В. Заболеваемость гипофизарным нанизмом в Российской Федерации по данным официальной медицинской статистики и Регистра пациентов с гипофизарным нанизмом. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):18-26. [Vorontsova M.V. Incidence of pituitary nanism in the Russian Federation according to the official medical statistics and the Register of patients with pituitary nanism. *Problemy Endokrinologii.* 2016;62(4):18-26.] (In Russ).
44. Воронцова М.В., Нагаева Е.В., Найговзина Н.Б. Экономические и социальные аспекты лечения гипофизарного нанизма препаратами рекомбинантного гормона роста. *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(2):82-91. [Vorontsova M.V., Nagaeva E.V., Naigovzina N.B. Economic and social aspects of the treatment of pituitary nanism with recombinant growth hormone preparations. *Problemy Endokrinologii.* 2017;63(2):82-91.] (In Russ).
45. Фофанова О.В. Клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность соматотропной недостаточности у детей: дис. ... д-ра мед. наук. РАМН Эндокринологический научный центр. М., 1999. [Fofanova O.V. Clinical polymorphism and molecular genetic heterogeneity of somatotrophic insufficiency in children: Dissertation of Dr. of Sci. (Med.) RAMS Endocrinological Research Center. M., 1999.] (In Russ).